

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2020, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México. Fax: 5207 6890

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>BROMHEXINA, CLORHIDRATO DE</b></p>		
<p><math>C_{14}H_{21}Br_2ClN_2</math> MM 412.6 N-(2-amino-3,5-dibromofenilmetil)-N-metilciclohexil- amina [611-75-6]</p>		
<p>Contiene no menos de <b>98.5 % y no más de 101.5 %</b> <b>98.0 y no más de 102.0 %</b> de clorhidrato de bromhexina, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p><b>SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef</b> de Clorhidrato de bromhexina, <b>SRef de Bromhexina para</b> <b>aptitud del sistema</b>; manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>DESCRIPCIÓN.</b> <del>Polvo blanco cristalino</del> Polvo cristalino blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo.		
<b>SOLUBILIDAD.</b> <del>Ligeramente soluble en alcohol y metanol, poco soluble en agua y etanol.</del> Ligeramente soluble en metanol; poco soluble en alcohol y diclorometano; muy poco soluble en agua.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<b>A. MGA 0351.</b> El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de clorhidrato de bromhexina		
Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado cantidades iguales de la muestra y la SRef de clorhidrato de bromhexina en un volumen mínimo de metanol, evaporar a sequedad en baño de agua. Repetir la prueba utilizando los residuos.		
<b>B. MGA 0241, Capa delgada.</b> <del>Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de Sustancias relacionadas bajo lámpara de luz UV a 254 nm. La mancha principal en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra B, es similar en posición y tamaño a la mancha principal obtenida en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia A.</del>		
<b>B. MGA 0241, CLAR.</b> Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la Valoración. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
<b>C. MGA 0511.</b> Disolver 20 mg de la muestra en 1 mL de metanol, y adicionar 1.0 mL de agua, la solución da reacción positiva a la prueba de identidad de cloruros.		
<b>pH. MGA 0701.</b> Entre 3.0 y 5.0. Determinar en una solución saturada de la muestra.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.</b> MGA 0121. Preparar una solución al 3 % de la muestra en metanol. La solución es clara.		
<b>COLOR DE LA SOLUCIÓN.</b> MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> no excede al de la solución de referencia Y6.		
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN.</b> MGA 0471. Aproximadamente 239 °C, con descomposición.		
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, <i>Capa delgada.</i>		
<b>Soporte.</b> Gel de sílice GF <sub>254</sub> .		
<b>Fase móvil.</b> Ácido acético glacial:agua:1-butanol (17:17:66).		
<b>Preparación de la muestra A.</b> Disolver 100 mg de la muestra en 5 mL de metanol.		
<b>Preparación de la muestra B.</b> Pasar 1 mL de la preparación de referencia A, a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al volumen con metanol.		
<b>Preparación de referencia A.</b> Disolver 20 mg de la SRef de clorhidrato de bromhexina en 10 mL de metanol.		
<b>Preparación de referencia B.</b> Pasar 0.5 mL de la preparación de la muestra B a un matraz volumétrico de 20 mL y llevar al volumen con metanol.		
<b>Preparación de referencia C.</b> Pasar 7.5 mL de la preparación de la referencia B a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al volumen con metanol.		
<b>Procedimiento.</b> Aplicar a la cromatoplaca en carriles separados, 20 µL de la preparación de la muestra A; 20 µL de la preparación de la muestra B; 20 µL de la preparación de referencia A; 20 µL de la preparación de referencia B y 20 µL de la preparación de referencia C. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya recorrido $\frac{3}{4}$ partes de la cromatoplaca a partir del punto de aplicación; retirar la cromatoplaca, marcar el frente de la fase móvil, dejar secar y observar las		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>manchas bajo lámpara de luz UV. Ninguna mancha obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra A, aparte de la mancha principal, es más intensa que las manchas obtenidas en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia B (0.25 %). La prueba no es válida a menos que el cromatograma obtenido con la preparación de referencia C, presente claramente manchas visibles.</del></p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b> No más de 0.15 % de compuesto relacionado C, no más de 0.10 % de cualquier otra impureza individual y no más de 0.20 % de impurezas totales. Descartar cualquier pico con un área menor a 0.05 %.</p>		
<p><b>Solución amortiguadora.</b> Disolver 1.26 g de formato de amonio en 950 mL de agua y ajustar con ácido fórmico anhidro a un pH de 4.4 y llevar a volumen de 1000 mL.</p>		
<p><b>Diluyente:</b> Acetonitrilo: Agua (50:50)</p>		
<p><b>Fase móvil:</b> Acetonitrilo: Solución amortiguadora (40:60)</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 5.0 mg /mL de la muestra de Clorhidrato de bromhexina en diluyente.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Tomar 1 mL de la preparación de la muestra y diluir a 100 mL con diluyente. Posteriormente tomar 1 mL de esta solución y diluir a 10 mL con diluyente.</p>		
<p><b>Preparación para la aptitud del sistema.</b> Preparar una solución que contenga que contenga 10 mg de la SRef de Bromhexina para aptitud del sistema (conteniendo impureza C y D) en 2 mL de diluyente.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 248 nm y una columna L 1 endcapped de núcleo sólido (2.6 µm) de 2.1 mm × 15 cm; la velocidad de flujo es de 0.2 mL/minuto, temperatura de la columna 30 °C.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo 3 µL la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El tiempo de retención para el pico de bromhexina es de aproximadamente 10 minutos. Los tiempos de retención relativos son de 0.2 para la el compuesto relacionado C y de 0.3 para el compuesto relacionado D; el factor de resolución entre los picos de los compuestos relacionados C y D no es menor de 2.0. El tiempo de la corrida es de dos veces el tiempo de retención de la bromhexina.		
<b>Procedimiento.</b> inyectar por separado 3 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de impurezas detectadas en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100 \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_m}{C_{ref}} \right)$		
Donde:		
$A_m$ = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de clorhidrato de bromhexina en la preparación de referencia		
$C_{ref}$ = Concentración de la SRef de clorhidrato de bromhexina en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.		
$C_m$ = Concentración de clorhidrato de bromhexina en la preparación de la muestra en miligramos por mililitro.		
<b>Nota:</b> para el caso del compuesto relacionado C, multiplicar el área encontrada por 1.6		
<b>METALES PESADOS.</b> MGA 0561, Método II. No más de 10 ppm. Utilizar 2 g de muestra.		
<b>PÉRDIDA POR SECADO.</b> MGA 0671. No más del 1.0 %. Secar <del>entre 100 y</del> a 105 °C hasta peso constante.		
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN.</b> MGA 0751. No más de 0.1 %.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0991, Titulación directa.</b> Disolver 300 mg de la muestra en 70 mL de alcohol, adicionar 1.0 mL de SV de ácido clorhídrico 0.1 M. Titular con SV de hidróxido de sodio 0.1 M determinando el punto final potenciométricamente. Medir el volumen adicionado entre los dos puntos de inflexión. Cada mililitro de SV de hidróxido de sodio 0.1 M equivale a 41.26 mg de clorhidrato de bromhexina.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b></p>		
<p><b>Solución amortiguadora, diluyente, fase móvil, preparación para la aptitud del sistema, condiciones del equipo y procedimiento para la aptitud del sistema</b> proceder como se indica en la <i>Sustancias Relacionadas</i>.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 5.0 mg/mL de la SRef de Clorhidrato de bromhexina en diluyente. Tomar 1.0 mL de esta preparación y diluir a 50 mL con diluyente. Esta solución contiene 0.10 mg de SRef de Clorhidrato de bromhexina por mililitro.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra:</b> Preparar una solución que contenga 5.0 mg/mL de la muestra de Clorhidrato de bromhexina en diluyente. Tomar 1.0 mL de esta preparación y diluir a 50 mL con diluyente.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> inyectar por separado 3 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de clorhidrato de bromhexina en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:</p>		
$100 \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_m}{C_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p><math>A_m</math> = Área bajo el pico del clorhidrato de bromhexina en la preparación de la muestra</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
$A_{ref}$ = Área bajo el pico del clorhidrato de bromhexina en la preparación de referencia.		
$C_{ref}$ = Concentración en mg por mL de la SRef de clorhidrato de bromhexina en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.		
$C_m$ = Concentración de clorhidrato de bromhexina en la preparación de la muestra en miligramos por mililitro.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados que eviten el paso de la luz.		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.

CONSULTA